Aus der Medizinischen Klinik der Universität
Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. N. Henning)

Dünnschichtchromatographische Untersuchungen über die Harnausscheidung von Nitrofurantoin

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Gertraud Dworak
aus Neustadt/Aisch

~~1965~~
1966

1967 № 85

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Professor Dr. med. Karl-Günther Ober

Referent: Professor Dr. med. Norbert Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 4.August 1966

Sonderdruck aus:

»ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG«
»DRUG RESEARCH«

Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) **16**, 800—804 (1966)

Editio Cantor KG / Aulendorf i. Württ.

Aus der Medizinischen Klinik
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg;
Ehemaliger Direktor: Professor Dr. med. N. Henning

Dünnschichtchromatographische Untersuchungen über die Ausscheidung von Nitrofurantoin mit dem Harn

Herrn Professor Dr. Norbert Henning
zum 70. Geburtstag gewidmet

Von

Ch. Meythaler, G. Dworak und E. Schmid

UNIV. LEIDEN BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535727_0094

Aus der Medizinischen Klinik der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg;
Ehemaliger Direktor: Professor Dr. med. N. Henning

Dünnschichtchromatographische Untersuchungen über die Ausscheidung von Nitrofurantoin mit dem Harn

Herrn Professor Dr. Norbert Henning
zum 70. Geburtstag gewidmet

Von Ch. Meythaler, D. Dworak und E. Schmid

Antibakterielle Eigenschaften von Nitrofuran-Verbindungen sind seit 1944 bekannt (Dodd u. Stillman [7]). Von dieser Stoffklasse hat sich das Nitrofurantoin N-(5-Nitro-2-furfuryliden)-1-aminohydantoin, Furadantin® *) in der Therapie von Harnwegsinfekten bewährt, da es durch Filtration sowie durch tubuläre Sekretion und Rückresorption rasch ausgeschieden wird (Paul u. Mitarb. [13]) und in den abführenden Harnwegen hohe Konzentrationen erreicht. Antibakterielle Blut- und Gewebsspiegel kommen dagegen nicht zustande [5, 8, 9, 15, 18].

Neben mikrobiologischen Bestimmungen wurde die Spektrophotometrie (Paul u. Mitarb. [12]) und die Farbreaktion mit Phenylhydrazin (Buzard u. Mitarb. [4]) zum Nachweis von Nitrofurantoin benutzt. Da andere Inhaltsstoffe des Harns in die Reaktion mit eingehen und so überhöhte Nitrofurantoinspiegel vortäuschen können, haben Vömel u. Spingler [19] ein modifiziertes kolorimetrisches Verfahren angegeben. Von Bender u. Mitarb. [2] stammt ein Nachweis, der sich der Säulenchromatographie bedient, nach Angaben der Autoren jedoch nicht ganz spezifisch ist.

In früheren Untersuchungen mit dünnschichtchromatographischer Trennung von Substanzen, die aus angesäuertem Harn mit Essigsäureaethylester extrahierbar sind, war uns bei mit Furadantin behandelten Patienten ein gelber, fluoreszierender Fleck im Chromatogramm aufgefallen. Wir versuchten daher, die Dünnschichtchromatographie nach Stahl [17] zum semiquantitativen und quantitativen Nachweis von Nitrofurantoin im Harn zu benutzen und die Resultate mit dem von Vömel u. Spingler [19] angegebenen Verfahren zu vergleichen.

Methodik

Geräte

Desaga-Grund-Ausrüstung zur Dünnschichtchromatographie nach Stahl (Nr. 600, Fa. Desaga, Heidelberg);

*) Hersteller: C. F. Boehringer u. Soehne, G.m.b.H., Mannheim.

Schütteltrichter zu 100 ml;
Erweka-Schüttelmaschine;
Hanau-Fluoreszenzlampe (254 mμ).

Reagentien

Essigsäureaethylester p.a., über basischem Aluminiumoxyd aufbewahrt;
Isopropanol p.a.;
Methanol p.a.;
Ammoniak p.a. (25%, Mol.Gew. 0,910);
Phenylhydrazinhydrochlorid p.a., 1,5% in aqua dest., jeweils frisch herstellen;
5 n HCl;
Toluol p.a.;
0,02 n Tetrabutylammoniumhydroxyd (E. Merck AG) nach Cundiff u. Markunas [6];
Kieselgel G nach Stahl (E. Merck AG, Darmstadt);
Nitrofurantoin*), Lösung jeweils frisch herstellen.

Arbeitsgang

10 ml auf pH 1 angesäuerten Harnes werden viermal mit je 25 ml Essigsäureaethylester extrahiert. Kontrollversuche mit Furadantin-Standardlösungen bis zu Konzentrationen von 1 mg/ml ergaben, daß die Extraktion von Nitrofurantoin aus der wäßrigen Lösung bei pH 1 unter diesen Bedingungen praktisch völlig erfolgt, während bei pH 7 nur ein Teil der Substanz in die organische Phase übergeht. Die vereinigten Extrakte werden im Wasserbad bei 40—50° C und Unterdruck (Wasserstrahlpumpe) zur Trockne eingeengt, der Rückstand bei semiquantitativer Bestimmung in 1 ml 50% Methanol, bei quantitativer Bestimmung in 5 ml aqua dest. aufgenommen. Für semiquantitative Bestimmung trägt man 1 bis 10 μl Extrakt, 0,5 bis 10 μg Standard sowie Extrakt + Standard auf Glasplatten von 200 × 200 mm auf, die mit Kieselgel G beschichtet sind. Die Entwicklung der Chromatogramme (bei Normalsättigung der Kammer) erfolgt aufsteigend bis 10 cm mit dem Fließmittelsystem Isopropanol : Essigsäureaethylester : Ammoniak : Aqua dest. im Verhältnis von 45 : 30 : 17 : 8 (vgl. Schmid u. Henning [16]). Der R_f-Wert von Nitrofurantoin liegt bei 0,9; die leuchtend gelben Flecke der Substanz sind von anderen extrahierten und chromatographisch getrennten Inhaltsstoffen des Harns deutlich abzugrenzen (Abb. 1).

Kontrolluntersuchungen mit anderen Fließmittelsystemen ergaben für Standard und die als Nitrofurantoin vermutete Substanz der Harnextrakte gleiche Laufstrecken sowie die gleiche zitronengelbe Farbe bei Tageslicht und eine je nach Konzentration gelbbraune bis braune Fluoreszenz im UV-Licht.

Bei semiquantitativer Bestimmung wurde die Konzentration von Nitrofurantoin im Extrakt nach Entwicklung der Chromatogramme an Hand der Standard- und Extrakt-Verdünnungsreihen geschätzt. Die Nachweisgrenze bei Betrachtung im UV-Licht lag etwa bei 0,05 μg, im Tageslicht bei 0,2 μg. Zur quantitativen Bestimmung wurden 25 und 50 μl Extrakt sowie 1—10 μg Standard bandförmig aufgetragen (Abb. 2), die Nitrofurantoin-haltigen Zonen nach Entwicklung der Chromatogramme mit dem Spatel in spitzkonige Zentrifugengläser abgetragen und mit 2,5 bzw. 5 ml aqua dest. eluiert. Nach 10 min Zentrifugieren bei 3000 Umdrehungen erfolgte die Extinktionsmessung gegen aqua dest. und die Standard-Verdünnungsreihe im Zeiss-Spektralphotometer PMQ 2 beim Absorptionsmaximum von 370 mμ (vgl. Bender u. Mitarb. [2]).

Prüfung der methodischen Fehler

Bei semiquantitativer Bestimmung erfolgten in der Regel von drei Untersuchern Schätzungen der Nitrofurantoinmenge; die Werte von 2—3 Konzentrationen wurden für die Berechnung verwertet. Die durchschnittliche Schwankungsbreite lag bei ± 6% (vgl. Abb. 3). Bei quantitativen Bestimmungen betrug der mittlere Fehler der jeweils für 2 Extraktmengen ausgeführten Doppelbestimmungen ± 5,5%. Zusatzversuche mit 50—300 μg/ml Nitrofurantoin ergaben, daß die Rückgewinnung quantitativ war.

*) Für die freundliche Überlassung von Nitrofurantoin-Natrium als Reinsubstanz danken wir der Firma C. F. Boehringer u. Soehne G.m.b.H., Mannheim.

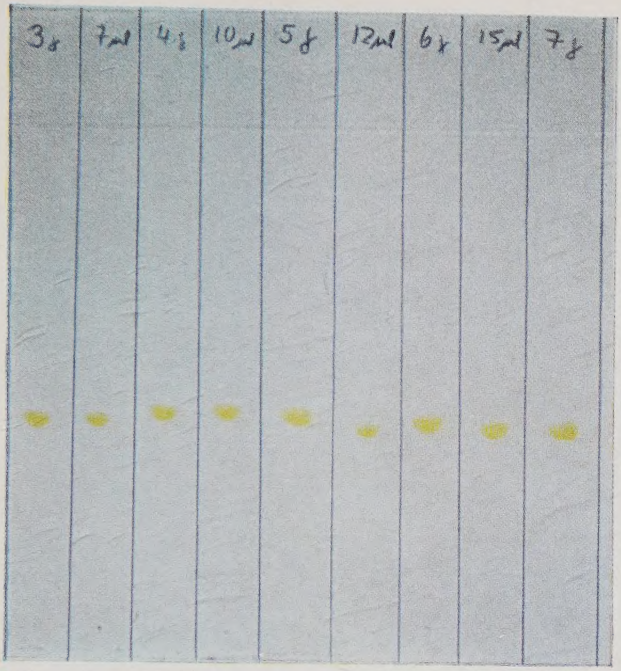


Abb. 1: Dünnschichtchromatogramm mit Harnextrakt (μl) im Vergleich zu Stammlösung (μg) zur semiquantitativen Bestimmung.

Sämtliche Harnproben wurden innerhalb von 5 h nach Beendigung der Sammelperioden aufgearbeitet. Zusatzversuche und Doppelbestimmungen an 2 aufeinderfolgenden Tagen zeigten, daß der Verlust an Nitrofurantoin im Harn nach 24 h bis zu 30% betragen kann, während lichtgeschützt aufbewahrte Stammlösungen nach 24 h kaum einen Verlust aufweisen.

Die Bestimmungen wurden nicht beeinflußt, wenn der Patient zusätzliche Medikamente, vor allem fluoreszierende Stoffe wie Salicylate, Tetracycline, Chloramphenicol oder Vitamine erhielt. Diese Substanzen unterschieden sich von Nitrofurantoin hinsichtlich der Extraktion in Essigsäureaethylester und hinsichtlich des chromatographischen Vehaltens. Eine Störung durch Harnpigmente wurde ausgeschlossen. Erhielten die Probanden neben Nitrofurantoin keine zusätzlichen Medikamente, so konnte nach unseren Kontrollen auf die Extraktion verzichtet werden und der Nativharn direkt zur Chromatographie aufgetragen werden.

Vergleichende Untersuchungen wurden mit der von Vömel u. Spingler [19] modifizierten Buzard'schen Reaktion [4] vorgenommen. Die Extinktionsmessungen der blauvioletten Farbkomplexe erfolgten mit dem Photometer Elko II (Schichtdicke 1 cm, Filter S 59 E). In Übereinstimmung mit Vömel u. Spingler [19] bzw. Reckendorf u. Mitarb. [15] betrugen die Harnblindwerte nicht mehr als 0,2 mg%. Die Instabilität der durch Zusatz von Tetrabutylammoniumhydroxyd entstehenden Färbung setzte jedoch sofortiges Ablesen der Extinktion voraus.

Um Nitrofurantoin im Serum dünnschichtchromatographisch zu bestimmen, setzten wir 10 ml Serum 0,2 mg Furadantin zu. Zur Eiweiß-

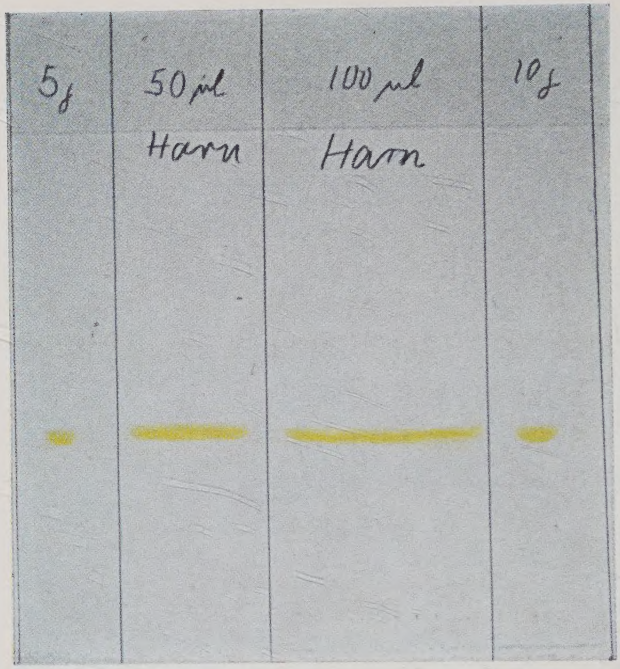


Abb. 2: Dünnschichtchromatogramm mit Trennung von 2 Harnproben mit je 25 und 50 µl zur quantitativen Bestimmung.

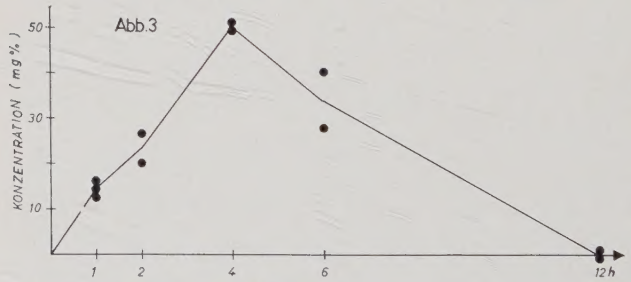


Abb. 3: Ausscheidung von Nitrofurantoin im Harn nach einmaliger oraler Gabe von 400 mg. Die Einzelpunkte geben geschätzte Konzentrationen verschiedener Verdünnungen der Harnextrakte wieder.

fällung verwendeten wir konzentriertes heißes Aethanol, konzentrierte Salzsäure, Trichloressisäure (20%) bzw. gesättigte Phosphorwolframsäure. Nach 10 min Zentrifugieren wurde der Überstand zweimal mit Chloroform ausgeschüttelt, um Lipide zu entfernen, und wie die Harnproben bei semiquantitativer Bestimmung weiterbehandelt. Bei einem weiteren Versuch lyophilisierten wir das Nitrofurantoin-haltige Serum, wuschen den Rückstand mit Diaethyläther aus

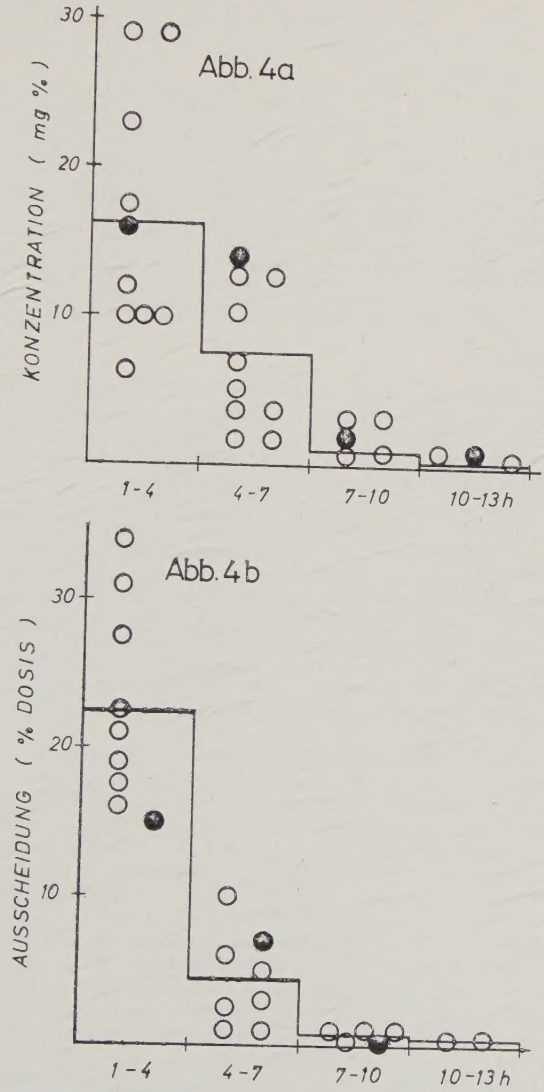


Abb. 4: Konzentration (a) und Ausscheidung in % der applizierten Dosis (b) von Nitrofurantoin nach iv. Infusion; quantitative Bestimmung (= o Nierengesunde, ● = Kranke mit eingeschränkter Nierenfunktion).

und extrahierten anschließend mit 50% Methanol. Der Extrakt wurde zur Trockne eingeengt, in 1 ml Methanol (50%) wieder aufgenommen und und auf Gelplatten aufgetragen wie oben. In keinem der Versuche ergab sich eine quantitative Wiedergewinnung. An Hand der Chromatogramme konnten im Höchstfall 30—50% der zugesetzten Nitrofurantoinmenge nachgewiesen werden.

Untersuchungsmaterial

Die während 24 h bzw. fraktioniert gesammelten Harne stammten von 10 gesunden Probanden und 42 Patienten der Klinik, davon 13 mit eingeschränkter Nierenfunktion. Hierbei wurden Rest-N oder Harnstoff-N im Serum bzw. die Kreatinin-Clearance als Kriterien verwertet. In keinem der Fälle lag der Rest-N im Serum höher als 70 mg%. 29 Probanden nahmen 100 bis 400 mg in Form der handelsüblichen Furadantin-Tabletten als einmalige Gabe oder in 3 bis 4 Dosen über den Tag verteilt per os ein. Bei 15 Versuchen wurden Furadantin-Tabletten in Gelatinekapseln gegeben. In 19 Fällen erfolgte eine iv. Zufuhr von Furandantin zur Dauer-Tropf-Infusion (DTI), (180 mg/500 ml, über 4 h infundiert). An die erste Sammelperiode, welche die Infusionsdauer umfaßte, schlossen sich 4 weitere Sammelperioden zu je 3 h an. Die Nitrofurantoinbestimmung erfolgte in 26 Versuchen mit semiquantitativer und 45mal mit quantitativer Technik.

Ergebnisse

In 10 Versuchen mit Infusion von Furadantin-DTI wurde Nitrofurantoin im fraktioniert gesammelten Harn quantitativ bestimmt. Die Ausscheidung der Substanz war bei allen 10 Fällen während der ersten Sammelperiode am höchsten (Abb. 4). Während der 10. bis 16. Stunde nach Infusionsbeginn war Nitrofurantoin nur in 3 von 10 Versuchen nachweisbar. Die Konzentration des Harndesinfizienz schwankte in der Sammelperiode, die das Ausscheidungsmaximum umfaßte, zwischen 9,5 und 29 mg% und betrug im Durchschnitt 15,2 mg%. Als Rückgewinnung im 16-h-Harn errechneten wir Werte zwischen 27,5 und 39,2%, im Mittel von 33,5% (Abb. 6 A, vgl. Reckendorf u. Mitarb. [15]). Lediglich in einem Fall mit Rechtsdekompensation des Herzens und Niereninsuffizienz betrug sie 23%.

Semiquantitative Bestimmungen nach Infusion von Nitrofurantoin erfolgten bei 5 Nierengesunden. Die Rückgewinnungen wurden hier auf 34 bis 60% (Mittel 51,2%), maximale Harnspiegel zwischen 11 und 48 mg% (Mittel 26,2 mg%) geschätzt. Bei eingeschränkter Nierenfunktion (4 Versuche) errechneten wir maximale Harnspiegel zwischen 4 und 12 mg% sowie Rückgewinnungen zwischen 6 und 21% (Abb. 5, 7 A). In einem Fall mit Rechtsdekompensation des Herzens wurde das Ausscheidungsmaximum erst während der 7. bis 10. Stunde nach Infusionsbeginn erreicht, also zu einem Zeitpunkt, da die anderen Probanden nur noch geringe Mengen von Nitrofurantoin (0,05 bis 0,15% der infundierten Dosis) ausschieden.

Nach Einnahme von Furadantin-Tabletten wurden in 17 Versuchen bei Gesunden und Klinikpatienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion Nitrofurantoin-Konzentrationen von 5 bis 21 mg% mit der quantitativen Be-

Tab. 1: Quantitative Nitrofurantoin-Bestimmung im Harn nach oraler Zufuhr von Furadantin-Tabletten bei Nierengesunden.

Zahl der Fälle	zugef. Menge in mg	Harnmenge in ml	Ausscheidung in % d. Dosis	Konzentration in mg%
1	300	470	13,0	7,7
2	300	980	23,0	7,0
3	300	500	15,0	9,0
4	300	1330	20,0	4,5
1	400	1250	27,0	8,7
2	400	1000	30,0	12,0
3	400	1200	30,0	10,0
4	400	1600	48,0	12,0
5	400	1500	47,0	12,7
6	400	1030	36,0	14,0
7	400	1050	34,0	13,0
8	400	970	19,5	8,0
9	400	730	20,0	11,0
10	400	2050	50,0	10,0
11	400	1390	35,0	10,8
12	400	560	29,5	21,0
13	400	1430	30,0	8,3

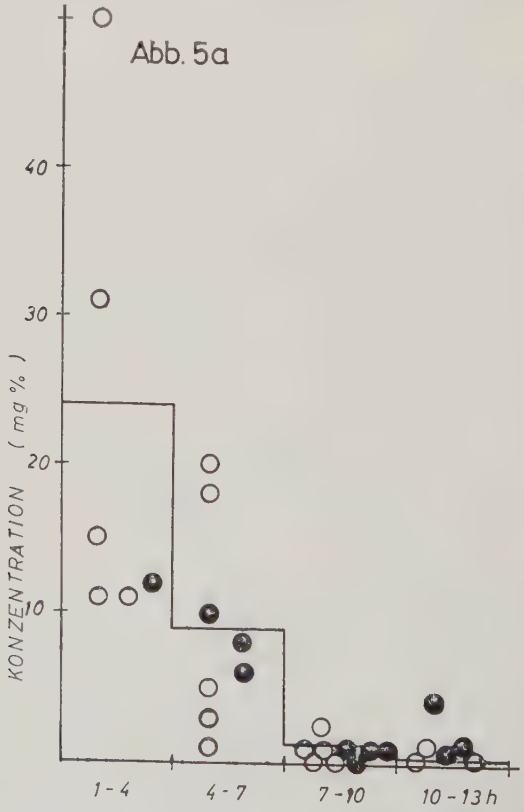
stimmungstechnik gefunden (Abb. 6 B). Als Rückgewinnung im 24-h-Harn errechneten wir Werte zwischen 13 und 50%, im Mittel von 28% (Tab. 1). Bei 11 mit semiquantitativer Technik ausgeführten Versuchen lagen die Rückgewinnungswerte im Durchschnitt etwas höher (Abb. 7 B, Tab. 2). 6 Kranke mit Niereninsuffizienz schieden nur 6,4 bis 16,3% der zugeführten Nitrofurantoin-Dosis innerhalb von 24 h mit dem Harn aus; die Harnspiegel schwankten zwischen 3 und 10 mg% und betrugen im Mittel 5,6 mg% (Abb. 6 B u. 7 B). Die Differenz der Wiederfindung bei Nierengesunden und Nierenkranken ist nach dem Wilcoxon-Test gesichert ($2\alpha < 0{,}01$). Auch bei 2 von 3 nierengesunden Kranken mit operiertem Magen (Billroth II) waren Konzentration und auf applizierte Dosis berechnete Ausscheidung von Nitrofurantoin im Harn stark vermindert.

Wurden Nitrofurantoin-Tabletten in Gelatinekapseln per os eingenommen, so fanden wir bei Nierengesunden nur 4 bis 29% (Mittelwert 13,4%), bei niereninsuffizienten Patienten 1,6 bis 2,9% (Mittelwert 2,35%) der zugeführten Dosis im Harn wieder (Abb. 6 C, 7 C). Die Konzentrationen im 24-h-Harn lagen zwischen 2 und 8 mg% (Mittelwert 4,4 mg%) bei Nierengesunden und 0,6 bis 7 mg% (Mittelwert 2,7 mg%) bei Kranken mit eingeschränkter Nierenfunktion. Nach dem Wilcoxon-Test besteht für die Rückgewinnung von Nitrofurantoin bei oraler Zufuhr handelsüblicher Tabletten

und von Gelatinekapseln ein signifikanter Unterschied ($2\alpha < 0{,}01$).

Diskussion

Parenteral zugeführtes Nitrofurantoin wird nach unseren Versuchen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Reckendorf u. Mitarb. [15] bei Patienten, deren Nierenfunktion nicht wesentlich eingeschränkt ist, rasch im Harn ausgeschieden. Dabei werden Spiegel von 9,5 bis 29 mg% in 4-h-Sammelharnen erreicht, die zur Hemmung von *Escherichia coli*, Bakterien der Paracoli-Gruppe, Enterokokken, *Proteus* und auch anderen Keimen in einem hohen Prozentsatz ausreichen (Carroll u. Brennan [5]; Legler [10]; Naumann [11]; Vömel u. Sping-



ler [19]). Für die parenterale Behandlung von Harnwegsinfektionen bei ungestörter Elimination von Nitrofurantoin werden daher Infusionen in 12-h-Abständen vorgeschlagen.

Die Exkretion kann bei Patienten mit Rechtsdekompensation des Herzens verzögert sein; bei Niereninsuffizienten ist sie eingeschränkt und verzögert. Kontrollen der Harnausscheidung von Nitrofurantoin sind daher bei dieser Patientengruppe für die parenterale Applikation unumgänglich. Auf diese Weise lassen sich die erforderlichen Intervalle zwischen den Infusionen oder im. Injektionen an Hand der Ausscheidungskurven bestimmen. Eine Kumulation der Substanz bei ungenügender Ausscheidung im Harn mit der Folge möglicher toxischer Nebenwirkungen (Übersicht s.

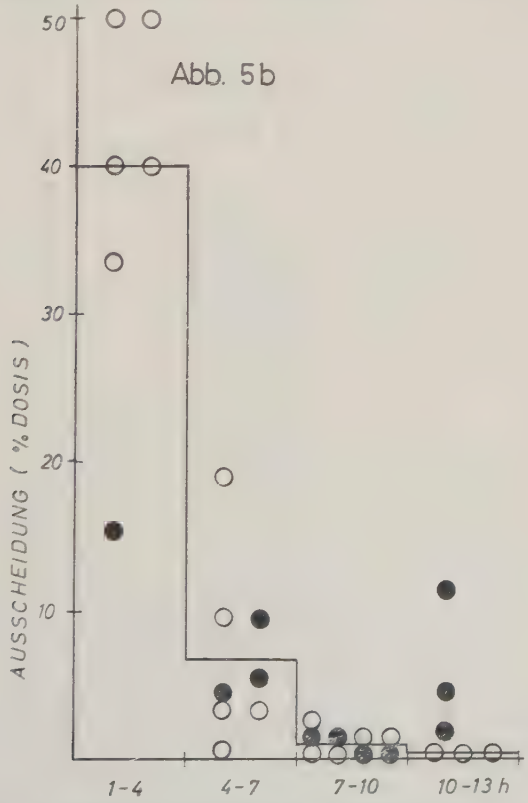


Abb. 5: Semiquantitative Bestimmung von Nitrofurantoin nach iv. Infusion; vgl. Legende von Abb. 4.

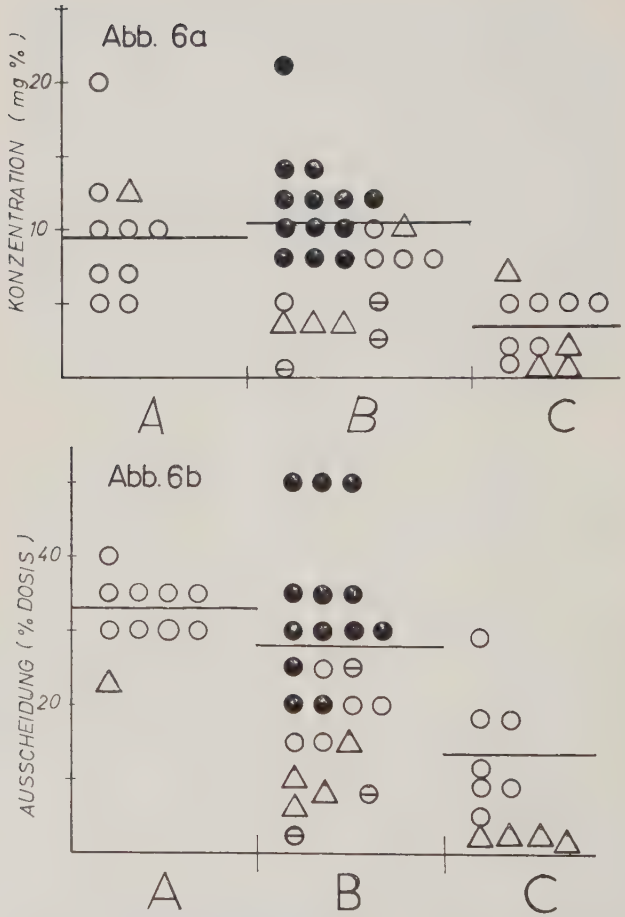


Abb. 6: Konzentration und Ausscheidung von Nitrofurantoin im 24-h-Harn nach Infusion (A), oraler Zufuhr in Form handelsüblicher Tabletten (B) und als Gelatinekapseln (C); quantitative Bestimmung (● = gesunde Probanden, ○ = nierengesunde Klinikpatienten, △ = Klinikpatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, ⊖ Magenresezierte).

Walter u. Heilmeyer [20]) kann so vermieden werden. Alternativ kommen bei Patienten mit Ausscheidungsinsuffizienz Kontrollen der Blutspiegel in Frage (Carroll u. Brennan [5]; Reckendorf u. Mitarb. [15]; Paul u. Mitarb. [14]). Die bisher verfügbaren Nachweismethoden einschließlich der Dünnschichtchromatographie reichen jedoch nicht aus, Nitro-

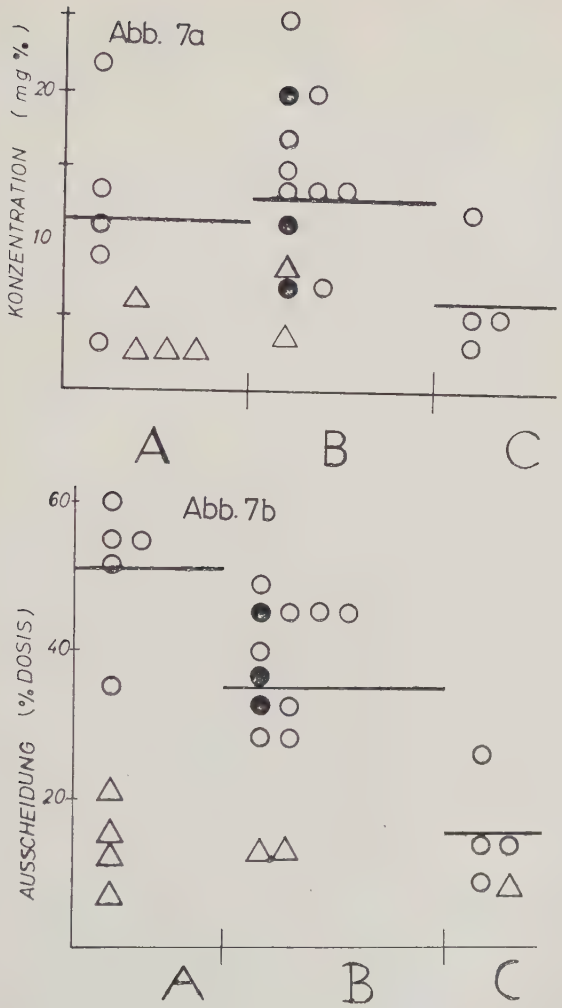


Abb. 7: Konzentration und Ausscheidung von Nitrofurantoin im 24-h-Harn; semiquantitative Bestimmung; vgl. Legende von Abb. 6.

furantoin-Spiegel im Blut mit genügender Zuverlässigkeit zu erfassen.

Resorptions-, Verteilungs- und Ausscheidungsstudien beim Tier und am Menschen ergaben, daß oral zugeführtes Nitrofurantoin wahrscheinlich im oberen Dünn-

Tab. 2: Semiquantitative Nitrofurantoin-Bestimmung im Harn nach oraler Zufuhr von Furandantin-Tabletten bei Nierengesunden.

Zahl der Fälle	zugef. Menge in mg	Harnmenge in ml	Ausscheidung in % d. Dosis	Konzentration in mg%
1	100	400	29,0	7,2
1	300	550	46,0	25,0
2	300	600	40,0	20,0
3	300	600	27,0	13,5
4	300	700	43,6	18,7
5	300	710	32,0	13,5
6	300	800	46,0	17,0
7	300	1400	33,1	7,1
1	400	1300	49,0	15,0
2	400	1270	36,2	11,5
3	400	1300	44,0	13,5

darm rasch resorbiert und renal ausgeschieden wird (Buzard u. Mitarb. [3]; Paul u. Mitarb. [12—14]). Ein enterohepatischer Kreislauf dürfte im Hinblick auf die niedrigen Konzentrationen in der Galle ohne Bedeutung sein. Die Ausscheidung unveränderter Wirksubstanz mit dem Stuhl ist gering. Möglicherweise kann Nitrofurantoin durch Darmbakterien oder in Geweben enzymatisch abgebaut werden (Bazard [3]; Beckett u. Robinson [1]).

Unsere dünnschichtchromatographischen Harnuntersuchungen nach oraler Zufuhr von 300 bis 400 mg Nitrofurantoin in Form der handelsüblichen Tabletten ergaben, daß in der Mehrzahl der Fälle bei dieser Applikationsweise Konzentrationen im Harn erreicht werden, bei denen eine gute bakteriostatische Wirkung zu erwarten ist. Diese Befunde stimmen mit den Ergebnissen anderer Autoren überein und entsprechen klinisch-therapeutischen Erfahrungen. In einzelnen Fällen errechneten wir eine niedrige Wiederfindung. Unvollständige Einnahme der Tabletten ist eine mögliche Ursache. Bei 3 im Krankengut nicht angeführten Patientinnen konnten wir an Hand der Ausscheidungskontrollen sichern, daß sie das Medikament nicht eingenommen hatten. In anderen Fällen ist jedoch eine eingeschränkte Resorption für Nitrofurantoin zu diskutieren. Bei orientierenden Untersuchungen an Kranken im Zustand nach Magenresektion fanden wir in 2 von 3 Fällen eine erheblich verringerte Harnausscheidung nach oraler Zufuhr, während die Rückgewinnung nach iv. Infusion sogar etwas über dem Durchschnittswert lag. Auch bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz ist an die Möglichkeit der einge-

schränkten Resorption zu denken. Systematische Untersuchungen zur Frage der Nitrofurantoin-Resorption sind im Gange.

Erhebliche Schwankungen der Harnausscheidung von Nitrofurantoin finden sich auch bei Probanden, die Furadantin-Tabletten Gelatinekapseln einnahmen (vgl. Thompson [18]). Bakteriostatisch unzureichende Konzentrationen von Nitrofurantoin im Harn fanden wir vor allem dann, wenn Patienten mit Niereninsuffizienz das Pharmakon in dieser Form verabreicht wurde. Der Versuch, mit dieser Applikationsform Nebenwirkungen zu vermeiden, muß daher das Risiko therapeutischer Mißerfolge nach sich ziehen. Möglicherweise ist die unzuverlässige Resorption von Nitrofurantoin aus Gelatinekapseln dadurch bedingt, daß bei Freiwerden der Wirksubstanz in tieferen Dünndarmabschnitten Resorption und Abbau in Konkurrenz treten.

Zusammenfassung

1. Für die Bestimmung von N-(5-Nitro-2-furfuryliden)-1-aminohydantoin (Nitrofurantoin) im Harn wird ein neues Verfahren mit dünschichtchromatographischer Trennung der Substanz von anderen Metaboliten angegeben.
2. Die Ausscheidung von Nitrofurantoin im Harn nierengesunder Personen und von Kranken mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde bei iv. Infusion und oraler Applikation verglichen. Bei Niereninsuffizienten sind Konzentrationen und Wiederfindung von Nitrofurantoin im Harn vermindert. Eine Rechtsinsuffizienz des Herzens kann eine verzögerte Ausscheidung bewirken. Bei Magenresezierten ist eine Fehlresorption als Ursache der im Einzelfall gefundenen verminderten Nitrofurantoin-Ausscheidung nach oraler Applikation zu diskutieren. Die Gabe von Nitrofurantoin-Tabletten in Gelatinekapseln führt zur Resorptionsverminderung.
3. Folgerungen für die therapeutische Anwendung von Nitrofurantoin werden besprochen.

Die Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft ausgeführt.

Summary

Study of the Excretion of Nitrofurantoin in the Urine, by Thin-Layer Chromatography

1. A new method is described for the determination of N-(5-nitro-2-furfurylidene)-1-aminohydantoin (Nitrofurantoin) in the urine. This substance is separated from other metabolites by thin layer chromatography.

2. Nitrofurantoin was administered i.v. and per os, and its excretion in the urine was studied in case of normal and reduced renal functions. In renal insufficiency, the concentration of Nitrofurantoin in the urine was reduced, and the substance could not be readily detected. In right-ventricular heart failure, the excretion was slowed down sometimes. The decrease of excretion of Nitrofurantoin in gastrectomized patients after oral administration seemed to be due to disorders of the resorption. If the tablets were coated with gelatin capsules, the resorption of the drug was reduced.
3. Conclusions concerning the therapeutic use are drawn.

Literatur

[1] Beckett, A. H. and Robinson, A., J. Med. Pharm. Chem. **1**, 155 (1959)
[2] Bender, R. C., Nohle, E. G., and Paul, M. F., Clin. Chem. **2**, 420 (1956)
[3] Buzard, J. A., Conklin, J. D., O'Keefe, E., and Paul, M. F., J. Pharm. exp. Therap. **131**, 38 (1961)
[4] Buzard, J. A., Vrablic, D. M., and Paul, M. F., Antibiot. and Chemother. **6**, 702 (1956)
[5] Carroll, G. and Brennan, R. V., J. Urol. **71**, 650 (1954)
[6] Cundiff, R. H. and Markunas, P. C., Analyt. Chem. **30**, 1450 (1958)
[7] Dodd, M. C. and Stillman, W. B., J. Pharm. exp. Therap. **82**, 11 (1944)
[8] Halliday, A. and Jawetz, E., New Engl. Med. J. **266**, 427 (1961)
[9] Hubmann, R. u. Bremer, G., Med. Welt 1039 (1965)
[10] Legler, F., Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) **12**, 891 (1962)
[11] Naumann, P., Medizinische 164 (1958)
[12] Paul, H. E., Austin, F. L., Paul, M. F., and Ells, V. R., J. Biol. Chem. **180**, 345 (1949)
[13] Paul, M. F., Bender, R. C., and Nohle, E. G., Am. J. Physiol. **197**, 580 (1959)
[14] Paul, M. F., Paul, H. E., Bender, R. C., Kopko, F., Harrington, C. M., Ells, V. R., and Buzard, J. A., Antibiot. and Chemother. **10**, 287 (1960)
[15] Reckendorf, H. K., Castringius, R. u. Spingler, H., Med. Welt 816 (1963)
[16] Schmid, E. u. Henning, N., Klin. Wschr. **41**, 566 (1963)
[17] Stahl, E., Dünnschichtchromatographie. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962
[18] Thompson, I. M. and Amar, A. D., J. Urol. **82**, 387 (1959)
[19] Vömel, W. u. Spingler, H., Der Urologe **2**, 1 (1963)
[20] Walter, A. M. u. Heilmeyer, L., Antibiotikafibel. 2. Aufl., G. Thieme, Stuttgart 1965

Für die Verff.: Priv.-Doz. Dr. E. Schmid, Medizinische Klinik der Medizinischen Akademie, 24 Lübeck, Kronsforder Allee 71/73

Verantwortlich für die Redaktion: Dr. W. Saenger, Verlag: Editio Cantor, 796 Aulendorf i. W. Ruf: Aulendorf (07525) 431. — Druck: Vereinigte Buchdruckereien, A. Sandmaier & Sohn, 7952 Bad Buchau

Bezugsbedingungen: Die Zeitschrift erscheint monatlich einmal. Sie kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Der Bezugspreis beträgt im Abonnement pro Halbjahr (6 Hefte) 35,— DM zuzügl. Versandkosten. Das Einzelheft kostet 6,— DM zuzügl. Versandkosten. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung. Auslandsabonnements errechnen sich zuzüglich Versand auf der Basis von 78,— DM pro Jahr.

Lebenslauf

Am 3.März 1940 wurde ich als Tochter des Kaufmanns Karl Dworak und seiner Ehefrau Elisabeth, geb.Hirt, in Preßburg (CSR) geboren. Die Volksschule besuchte ich von 1946 bis 1950 in Ipsheim (Kreis Uffenheim). Im Jahre 1950 wurde ich in die Oberrealschule in Neustadt/Aisch aufgenommen und legte dort 1959 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1959/60 begann ich mit dem Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen und bestand hier im Februar 1963 die ärztliche Vorprüfung. Nach dem ersten klinischen Semester studierte ich für ein Jahr an der Universität in Wien und setzte im Wintersemester 1964/65 das Studium in Erlangen fort. Am 25.Juli 1966 bestand ich die ärztliche Prüfung an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen.

Herrn Professor Dr. med. N. Henning danke ich für die freundliche Überlassung des Themas meiner Dissertation und für die Übernahme des Referates.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. E. Schmid und Herrn Dr. med. Ch. Meythaler für die jederzeit bereitwillig gewährte Unterstützung und Beratung bei der Durchführung meiner Arbeit.